

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Juni 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/045760 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: B01J 19/00, G06F 17/30, 17/50

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012802

(22) Internationales Anmeldedatum: 15. November 2003 (15.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 102 53 519.1 16. November 2002 (16.11.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): EHRFELD MIKROTECHNIK AG [DE/DE]; Mikroforum Ring 1, 55234 Wendelsheim (DE).

(72) Erfinder: KAMMERMEIER, Stefan; Berliner Strasse 8, 58161 Mannheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EHRFELD, Wolfgang [DE/DE]; Kehlweg 22, 55124 Mainz (DE).

(74) Anwalt: MEYER-DULHEUER, Karl-Hermann; Metzlerstrasse 27, 60594 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, IT, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zwei-buchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR DETERMINING OPTIMAL REACTION PROCESSES AND OPTIMAL OPERATING CONDITIONS FOR SYNTHESIS OF CHEMICAL COMPOUNDS IN MICRO-REACTION INSTALLATIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ERMITTlung OPTIMALER REAKTIONSWEge UND PROZESSBEDINGUNGEN ZUR SYNTHESE CHEMISCHER VERBINDUNGEN IN MIKROREACTIONSSYSTEMEN

(57) Abstract: The invention concerns a method and a databank system for determining optimal reaction processes and optimal operating conditions for synthesis of chemical compounds in micro-reaction installations. The invention is characterized in that the final product is defined; a first electronic databank or a plurality of electronic databanks are used to determine the possible starting products and the possible reaction processes for the synthesis of the final product; a third electronic databank or a plurality of electronic databanks is used to select and define the reaction conditions adapted to syntheses in micro-reaction installations; a sixth electronic databank is used to carry out the micro-reaction installation based on the selected reaction process, using already tested configurations for each reaction step; one or several structures of micro-reaction installations produced on the basis of the databank 6, are technically transposed for technical evaluation of the product synthesis designs; the optimal operating conditions are determined on the basis of an objective by varying the test parameters within a given range.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren und ein Datenbanksystem zur Ermittlung optimaler Reaktionswege und Prozessbedingungen für die Synthese chemischer Verbindungen sowie für die Durchführung dieser Synthese beschrieben, welche in Mikroreaktionssystemen durchgeführt wird, wobei • das gewünschte Endprodukt definiert wird; • eine erste elektronische Datenbank oder Datenbankgruppe zur Ermittlung möglicher Ausgangsstoffe und Reaktionswege zur Synthese des Endproduktes eingesetzt wird; • eine dritte elektronische Datenbank oder Datenbankgruppe zur Auswahl und Eingrenzung der Reaktionsbedingungen, die für Synthesen in Mikroreaktionsanlagen geeignet sind, benutzt wird; • eine sechste Datenbank zum Aufbau der Mikroreaktionsanlage gemäß dem selektierten Reaktionsweg unter Verwendung der für die einzelnen Reaktionsschritte erprobten Anordnungen eingesetzt wird und dann • eine technische Umsetzung einer oder mehrerer Aufbauten von Mikroreaktionsanlagen, die von der Datenbank 6 erzeugt wurden, zur technischen Evaluierung der Konzepte für die Produktsynthese stattfindet; • eine Ermittlung der optimalen Betriebsbedingungen nach einer Zielgröße durch Variation der Versuchspараметer innerhalb einer vorgegebenen Bandbreite erfolgt.

**WO 2004/045760 A1**

VERFAHREN ZUR ERMITTlung OPTIMALER REAKTIONSWEGE UND PROZESSBEDINGUNGEN ZUR  
SYNTHESE CHEMISCHER VERBINDUNGEN IN MIKROREAKTIONSSYSTEMEN

10 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung optimaler Reaktionswege und Prozessbedingungen zur Synthese chemischer Verbindungen in Mikroreaktionssystemen und zur Durchführung der Synthese. Dabei erfolgt die Ermittlung der Synthesewege und Synthesebedingungen mit Hilfe von Datenbanken oder Datenbanksätzen, die einerseits nach technischen und andererseits nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten optimale Synthesevorschläge erarbeiten, die dann einer praktischen Evaluierung in einer Mikroreaktionsanlage unterworfen werden.

20 Dem modernen Chemiker steht heute eine Vielzahl von Software zur Verfügung. Sie umfassen Programme zur Vorhersage der Aktivität chemischer Strukturen, Programme zur Bestellung kommerziell verfügbarer Reagenzien und Datenbanken, die große Mengen von chemischen Informationen einschließlich von Verknüpfungen zu chemischen Nachschlagewerken umfassen. Diese Programme nutzen die Vorteile der modernen, elektronischen Infrastrukturen und 25 bieten neue Möglichkeiten, bisher unlösbare Probleme zu bearbeiten.

Überlegungen, die Möglichkeiten von Software gestützten Datenbanken für die Entwicklung chemischer Reaktionen nutzbar zu machen, haben auch schon Niederschlag in einigen Patentanmeldungen gefunden.

30 So beschreibt die internationale Patentanmeldung WO 01/75625 Programme für chemische Datenbanken, mit denen die umfangreichen Kenntnisse der organischen Chemie gespeichert, aufgefunden und genutzt werden können. Die Programme sollen die Voraussagbarkeit individueller chemischer Reaktionen 35 und die Auswahl eines geeigneten Syntheseweges aus einer Gruppe möglicher Reaktionen erleichtern.

5    Außerdem beschreibt die internationale Patentanmeldung WO 02/065340 Systeme, Verfahren und Computerprogramme zur Bestimmung der Parameter chemischer Reaktionen und zur Auswahl geeigneter Reagenzien und Geräte, die zur Herstellung einer bestimmten Zielverbindung vorteilhaft eingesetzt werden. Gleichzeitig können dann auch noch die erforderlichen Reagenzien und

10    Gerätschaften elektronisch von einem Lieferanten bestellt werden.

Die in der Chemie zur Zeit am meisten benutzten Datenbanken ersetzen die bisher verwendeten Nachschlagewerke wie den Beilstein, Chemical Abstracts und andere. Solche Datenbanken sind im Grunde nichts anderes als elektronische Aufbereitungen traditioneller Nachschlagewerke, deren digitalisiertes Inhaltsverzeichnis einen schnellen Zugriff auf eine bestimmte Literaturstelle erlaubt. Derartige Datenbanken sind zur Erleichterung der Forschung in der modernen Chemie noch keineswegs optimiert.

20    Die derzeit zur Verfügung stehende chemische Software ist zum Beispiel wenig hilfreich, wenn die Anwendungsbreite einer chemischen Reaktion ermittelt werden soll. Sie gibt oft auch keine Auskunft, ob die in einem chemischen Laboratorium zur Verfügung stehenden Gerätschaften für eine bestimmte chemische Reaktion geeignet sind. Ein gutes Beispiel hierfür ist die kombinatorische Chemie, wo die eingesetzten Apparaturen häufig nicht für unterschiedliche chemische Reaktionen eingesetzt werden können, sondern so gestaltet sind, dass viele chemische Synthesen gleichzeitig und in sehr kleinem Umfang durchgeführt werden müssen. Deshalb sind die hierfür eingesetzten Apparaturen häufig recht kompliziert. Das macht es schwierig, variable Heiz- und Kühlbedingungen, 25    inerte Atmosphären, die Zuführung hoch reaktiver Reagenzien usw. sicher zu stellen. Ähnliche Probleme ergeben sich bei der Durchführung chemischer Reaktionen mit den Mitteln der modernen Mikroreaktionstechnik.

30    Zur Ermittlung der besonderen und optimalen Verfahrensbedingungen in Mikroreaktionsanlagen sind die Möglichkeiten moderner elektronischer Datenbanken bisher noch nicht genutzt worden. Mikroreaktionssysteme, insbesondere modular aufgebaute Mikroreaktionssysteme sind aus verschiedenen Veröffentlichun-

5 gen bekannt. So beschreibt die deutsche Offenlegungsschrift 199 17 330 ein Mikroreaktionssystem mit einer Anzahl von Mikroreaktormodulen gleicher oder unterschiedlicher Art, mit dem einzelne chemische Verfahrensschritte oder komplette chemische Reaktionen durchgeführt werden können.

10 10 Aus der deutschen Patentschrift 199 17 398 ist ebenfalls ein modulares Mikro- system zur Durchführung chemischer Prozesse bekannt, welches über eine zentrale Steuereinheit verfügt und bei dem innerhalb des Mikroreaktionssys- tems die Module über Schnittstellen mit einer Steuereinheit verbunden sind.

15 15 In dem deutschen Gebrauchsmuster 202 01 753.2 ist ein Mikroreaktionssystem beschrieben, das aus einem Trägersystem und miteinander durch Stoffaus- tauschkanäle verbundenen Mikroreaktormodulen besteht.

20 Mit den erwähnten Mikroreaktionssystemen ist zwar eine Synthese von chemi- schen Verbindungen durchführbar, aber die Ermittlung geeigneter Reaktions- wege und eine Verfahrensoptimierung, um schnell und wirtschaftlich zur Pro- duction zu gelangen, ist bisher noch nicht gelungen, da die Möglichkeiten der Informationstechnologie nicht genutzt werden. Vor der Produktion von chemi- schen Verbindungen in diesen Systemen muss deshalb separat ein Reaktions- 25 findungs- und Verfahrensoptimierungsprozess stattfinden. Dies ist mit hohen Kosten und hohem Zeitaufwand verbunden.

30 Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, ein Verfahren zu entwickeln, mit dem chemische Verbindungen zielgerichtet nach streng wirtschaftlichen Gesichts- punkten, d.h. schnell und kostengünstig in Mikroreaktionssystemen synthetisiert werden können. Eine weitere Aufgabe besteht darin, den optimalen Reaktions- weg zu ermitteln und die Prozessoptimierung innerhalb dieses Verfahrens zu ermöglichen.

35 35 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren zur Ermittlung opti- maler Reaktionswege und Prozessbedingungen für die Synthese chemischer

5 Verbindungen sowie zur Durchführung dieser Synthese gelöst, welche in Mikroreaktionssystemen durchgeführt wird, wobei

- das gewünschte Endprodukt definiert wird;

10 10 • eine erste elektronische Datenbank oder Datenbankgruppe zur Ermittlung möglicher Ausgangsstoffe und Reaktionswege zur Synthese des Endproduktes eingesetzt wird;

15 15 • gegebenenfalls eine zweite elektronische Datenbank oder Datenbankgruppe zur Ermittlung der Stoffeigenschaften der Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte, etwa entstehender Neben- und Folgeprodukte, des Endproduktes sowie der eingesetzten Hilfsstoffe eingesetzt wird;

20 20 • eine dritte elektronische Datenbank oder Datenbankgruppe zur Auswahl und Eingrenzung der Reaktionsbedingungen, die für Synthesen in Mikroreaktionsanlagen geeignet sind, benutzt wird;

25 25 • gegebenenfalls eine vierte elektronische Datenbank oder Datenbankgruppe zur Selektion einer besonders einfachen, zuverlässigen oder aus anderen Gründen für Reaktionen in Mikroreaktionssystemen besonders vorteilhaften Verfahrensvariante verwendet wird;

30 30 • gegebenenfalls noch eine fünfte Datenbank zur Bewertung der Reaktionswege nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten;

35 35 • eine sechste Datenbank oder Datenbankgruppe zum Aufbau der Mikroreaktionsanlage gemäß dem selektierten Reaktionsweg unter Verwendung der für die einzelnen Reaktionsschritte erprobten Anordnungen eingesetzt wird;

5     •     eine technische Umsetzung einer oder mehrerer Aufbauten von Mikroreaktionsanlagen, die von der Datenbank 6 erzeugt wurden, zur technischen Evaluierung der Konzepte für die Produktsynthese stattfindet.

10    •     eine Ermittlung der optimalen Betriebsbedingungen nach einer Zielgröße durch Variation der Versuchspараметer innerhalb einer vorgegebenen Bandbreite erfolgt.

Der erste Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht im allgemeinen darin, dass von einem Kunden, z.B. einem Spezialchemikalienhersteller, die 15 Synthese einer bestimmten Verbindung in Auftrag gegeben wird, die für einen besonderen Einsatzzweck benötigt wird oder mit der eine attraktive Wertschöpfung erzielt werden kann.

Im zweiten Schritt erfolgt die Nutzung einer ersten elektronischen Datenbank 20 oder Datenbankgruppe (der Reaktionsdatenbank) zur Ermittlung möglicher Ausgangsstoffe und möglicher Reaktionswege zur Synthese des gewünschten Endproduktes.

Mit dieser Datenbank werden im wesentlichen die Reaktionsabläufe in einer 25 Form erfasst, die die chemische Umwandlung der Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte auch in mehrstufigen Reaktionen in chemischen Formeln darstellt. Enthalten sind in dieser Datenbank die Reaktionsbedingungen (Temperatur, Druck, pH-Wert, Lösungsmittel) die Reaktionsenthalpien, Ausbeuten und Selektivitäten der einzelnen Reaktionsschritte sowie die Reaktionszeiten und 30 weitere kinetische Daten.

Im dritten Verfahrensschritt kann dann – sofern es erforderlich ist – in einer zweiten elektronischen Datenbank oder Datenbankgruppe (Stoffdatenbank) die 35 Ermittlung der Stoffeigenschaften (z.B. die Phasen, Beständigkeit, elektrische Leitfähigkeit, korrosive Eigenschaften, der pH-Wert) der Ausgangsstoffe, der Zwischenprodukte, Nebenprodukte, Folgeprodukte und Endprodukte sowie der Reaktionsgemische und Hilfsstoffe (z.B. der Lösungsmittel, Katalysatoren, Leit-

5 salze) beim Ablauf der Synthese auf den vorgeschlagenen Reaktionswegen erfolgen.

Aus dieser Datenbank wird also entnommen, unter welchen Randbedingungen die mit der ersten Datenbank ermittelten Reaktionen durchgeführt werden, also  
10 ob es sich z.B. um eine einphasige oder mehrphasige Reaktion handelt, ob einzelne Substanzen als Feststoffe oder in flüssiger Form vorliegen, mit welchem Dampfdruck zu rechnen ist und welche Anforderungen an die Reaktormaterialien gestellt werden.

15 In einem vierten Schritt wird eine dritte elektronische Datenbank oder Datenbankgruppe (Selektionsdatenbank) zur Auswahl und Eingrenzung der Reaktionsbedingungen, Verfahrensschritte und Stoffeigenschaften eingesetzt, die für Bedingungen, die bei Synthesen in Mikroreaktionsanlagen eingehalten werden müssen, geeignet sind.

20 In dieser Datenbank werden die Stoffeigenschaften (z.B. der maximal auftretende Druck oder die maximale Temperatur) und die Reaktionsbedingungen (Druck, Temperatur) mit den Eigenschaften der Mikroreaktionselemente verglichen. Wenn z.B. eine Reaktion bei Temperaturen über 600°C abläuft, werden  
25 automatisch Mikroreaktoren mit Elementen aus Kunststoff oder Aluminium ausgeschlossen. In dieser Datenbank sind also die Materialien der Mikroreaktions- elemente und deren Anwendbarkeit für bestimmte Substanzklassen (z.B. Säuren, Laugen) oder die maximal zulässigen Drucke und Temperaturen gespeichert. Bei dem durch Software unterstützten Selektionsvorgang werden also die  
30 Funktionselemente ausgeschlossen, die nicht mit den eingesetzten oder entstehenden Stoffen oder den entsprechenden Randbedingungen harmonieren. Diese Selektion wird für jeden möglichen Reaktionsweg separat vorgenommen und es wird gleichzeitig der Einsatzbereich bestimmter Mikroreaktionselemente für einen entsprechenden Bereich von Betriebsbedingungen angegeben.

35 Im fünften Verfahrensschritt kann dann die Nutzung einer vierten Datenbank oder Datenbankgruppe (Mikroreaktionsdatenbank) zur Bewertung und Selektion

5 der Reaktionswege nach verfahrenstechnischen Gründen besonders vorteilhaft sein. Hier werden die Reaktionswege und Betriebsbedingungen ausgewählt, die nach verfahrenstechnischen Gesichtspunkten besonders vorteilhaft sind und sich z.B. durch hohe Selektivitäten und Ausbeuten oder einen in Bezug auf die Mikroreaktionstechnik einfachen Aufbau oder eine zuverlässige Prozessregelung auszeichnen.

10

Im sechsten Verfahrensschritt kann dann eine fünfte Datenbank oder Datenbankgruppe (Wirtschaftlichkeitsdatenbank) zur Bewertung der Reaktionswege nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten eingesetzt werden, die nach der zu-15 nächst vorgenommenen technischen Selektion eine zweite Selektion unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten ermöglicht.

20 Diese Bewertung berücksichtigt einerseits die Kosten, z.B. für die Ausgangsstoffe und Hilfsstoffe, für den Energieaufwand, für mikroreaktionstechnische Bauelemente, die Anlagensteuerung und die Überwachung sowie etwa erforderliche Sicherheitsmaßnahmen. Dem steht der Wert des erzeugten Produktes gegenüber, der z.B. von dessen Reinheit und damit auch vom gewählten Reaktionsweg abhängen kann. Diese wirtschaftlichen Gesichtspunkte stehen im en-25 gen Zusammenhang mit den obengenannten technischen Gesichtspunkten, die z.B. die Ausbeuten und die Selektivitäten bestimmter Reaktionsabläufe betref-fen und entsprechend bewertet und auf wirtschaftliche Gesichtspunkte abgebil-det werden können.

30 Schließlich wird für das erfindungsgemäße Verfahren im siebten Schritt auch noch eine sechste Datenbank oder Datenbankgruppe (Mikroplant-Datenbank) zum Aufbau der Mikroreaktionsanlagen entsprechend den selektierten Reaktionswegen unter Verwendung erprobter Anordnungen für einzelne Verfahrensschritte eingesetzt.

35 Hierbei werden Vorschläge erarbeitet, wie unter Nutzung bekannter Verfahrensschritte aus einzelnen Modulen Anlagen aufgebaut werden können, die den Anforderungen der nach technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten be-

5 werteten und noch verbliebenen Reaktionswegen genügen. Wie bei allen anderen Datenbanken wird der Inhalt dieser Datenbank mit zunehmender Erfahrung immer weiter anwachsen.

Anhand der damit durch den Einsatz von Datenanlagen gewonnenen Reaktionskenntnisse kann die technische Umsetzung des Verfahrens zur praktischen Evaluierung der Konzepte für die Produktionssynthese erfolgen. Dabei werden aus mikroreaktionstechnischen Bauelementen sowie den dazugehörigen Mess- und Regelungseinrichtungen entsprechende Mikroplants aufgebaut. Anschließend kann die Ermittlung der optimalen Betriebsbedingungen in Abhängigkeit von einer vorgegebenen Zielgröße, z.B. der Ausbeute oder der Reinheit, durch Variation der Versuchspараметern innerhalb einer festgelegten Bandbreite erfolgen.

Da nicht zu erwarten ist, dass die aus den Datenbanken ermittelten Informationen unmittelbar zu einem technisch oder wirtschaftlich optimalen Satz von Betriebsparametern für einen ausgewählten Reaktionsweg führen und überdies dieser Reaktionsweg ggf. noch modifiziert werden muss, ist eine experimentelle Prüfung bei komplexen Reaktionen, wie sie in der Spezialitätenchemie üblich ist, unerlässlich. Dies kann z.B. die Einstellung einer für die Ausbeute optimalen Verweilzeit, Temperatur oder die Vermeidung von Nebenprodukten sein. Bei diesen Optimierungsschritten werden zweckmäßigerweise Methoden der statistischen Versuchsplanung eingesetzt. Die Anlage kann dann unter technisch und wirtschaftlich optimalen Bedingungen zur Produktsynthese genutzt werden.

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform gehört zu den einzelnen Datenbanken eine Software-Plattform, die diese Datenbanken miteinander verknüpft und an einen experimentellen Optimierungsprozess anbindet. Die Softwareplattform muss dann in der Lage sein, im Dialog mit dem Benutzer die Auswahl der Reaktionswege zu gestalten und die Bandbreite des experimentellen Programms festzulegen. Die Software greift damit auch in den Steuerungs- und Regelungsprozess bei der experimentellen Optimierung ein. Besonders vorteilhaft ist es dabei, wenn mehrere oder alle vorstehend genannten Daten-

- 5 banken zu einer einzigen Gesamtanlage zusammengefasst sind. Die einzelnen Datenbanken sollten deshalb zu einem System von Datenbanken zusammengefasst werden können.
- 10 Vorzugsweise werden für die erfindungsgemäß eingesetzten Datenbanken solche eingesetzt, die mit den während des Betriebs bei der Synthese anfallenden Informationen oder mit den aus wissenschaftlichen oder technischen Publikationen erhältlichen Informationen aufgefüllt werden und diese auch verwerten können.
- 15 Die verschiedenen vorhandenen und auch verfügbaren Module einer Mikroreaktionsanlage einschließlich aller erforderlichen Spezifikationen sind bei dem erfindungsgemäßen Verfahren katalogisiert und in einer oder mehreren Datenbanken abgelegt. Sind neue oder veränderte Module für eine Mikroreaktionsanlage verfügbar, so wird die Datenbank um die entsprechenden Daten ergänzt
- 20 und erweitert. Die Einzelmödulen der Mikroreaktionsanlage werden für die verschiedenen Grundoperationen der Verfahrenstechnik eingesetzt. Integrierte Module werden für kombinierte Grundoperationen und Reaktionen verwendet.
- 25 Besonders zweckmäßig ist es, wenn zur Prozessoptimierung eine begleitende Analytik (z.B. Gaschromatographie, Infrarotspektrometrie, Massenspektrometrie, elektrochemische Messmethoden) eingerichtet und die aus der Analytik gewonnenen Daten zur Systemsteuerung eingesetzt werden können

## 5 Patentansprüche

10 1. Verfahren zur Ermittlung optimaler Reaktionswege und Prozessbedingungen für die Synthese chemischer Verbindungen sowie für die Durchführung dieser Synthese, **dadurch gekennzeichnet**, dass dieses in Mikroreaktionssystemen durchgeführt wird, wobei

15 • das gewünschte Endprodukt definiert wird;

• eine erste elektronische Datenbank oder Datenbankgruppe zur Ermittlung möglicher Ausgangsstoffe und Reaktionswege zur Synthese des Endproduktes eingesetzt wird;

20 • gegebenenfalls eine zweite elektronische Datenbank oder Datenbankgruppe zur Ermittlung der Stoffeigenschaften der Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte, etwa entstehender Neben- und Folgeprodukte, des Endproduktes sowie der eingesetzten Hilfsstoffe eingesetzt wird;

25 • eine dritte elektronische Datenbank oder Datenbankgruppe zur Auswahl und Eingrenzung der Reaktionsbedingungen, die für Synthesen in Mikroreaktionsanlagen geeignet sind, benutzt wird;

30 • gegebenenfalls eine vierte elektronische Datenbank oder Datenbankgruppe zur Selektion einer besonders einfachen, zuverlässigen oder aus anderen Gründen für Reaktionen in Mikroreaktionssystemen besonders vorteilhaften Verfahrensvariante verwendet wird;

35 • gegebenenfalls noch eine fünfte Datenbank oder Datenbankgruppe zur Bewertung der Reaktionswege nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten;

5     • eine sechste Datenbank oder Datenbankgruppe zum Aufbau der Mikroreaktionsanlage gemäß dem selektierten Reaktionsweg unter Verwendung der für die einzelnen Reaktionsschritte erprobten Anordnungen eingesetzt wird;

10    • eine technische Umsetzung einer oder mehrerer Aufbauten von Mikroreaktionsanlagen, die von der Datenbank 6 erzeugt wurden, zur technischen Evaluierung der Konzepte für die Produktsynthese stattfindet;

15    • eine Ermittlung der optimalen Betriebsbedingungen nach einer Zielgröße durch Variation der Versuchsparameter innerhalb einer vorgegebenen Bandbreite erfolgt.

2.    Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Betrieb der Mikroreaktionsanlage unter den gemäß Anspruch 1 ermittelten technisch-wirtschaftlich optimalen Bedingungen erfolgt.

20

3.    Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die einzelnen Datenbanken über eine Software-Plattform miteinander verbunden sind und dadurch an einen experimentellen Optimierungsprozess angebunden werden.

25

4..   Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass einzelne Datenbanken zu einem System von Datenbanken zusammengefasst werden können.

30

5.    Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die eingesetzten Datenbanken mit den bei der Synthese des gewünschten Endproduktes anfallenden technischen Informationen oder neuen Informationen aus wissenschaftlichen Publikationen aufgefüllt werden können.

5 6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**,  
dass zur Prozessoptimierung eine begleitende Analytik eingerichtet ist und die  
aus der Analytik gewonnenen Daten zur Systemsteuerung eingesetzt werden.

10 7. System von Datenbanken zur Ermittlung optimaler Reaktionswege und  
Prozessbedingungen für die Synthese chemischer Verbindungen in Mikroreak-  
tionssystemen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/EP 03/12802

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 B01J19/00 G06F17/30 G06F17/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 B01J G06F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 065340 A (BALLARD WILLIAM BRIAN ;SMITH ROBIN YOUNG (US); SYNTHEMATIX INC (US) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application page 1, line 15 -page 4, line 19; figures 2,17 ---	1-7
A	WO 02 053287 A (LINKE DAVID ;BAERNIS MANFRED (DE); DROPKA NATASHA (DE); GRUBERT GER) 11 July 2002 (2002-07-11) the whole document ---	1-7
A	US 6 148 244 A (JACOBSON ERIC ET AL) 14 November 2000 (2000-11-14) the whole document ---	1-7 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

1 April 2004

07/04/2004

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Veefkind, V

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/12802

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 438 439 B1 (MOZUMDER PURNENDU K ET AL) 20 August 2002 (2002-08-20) column 1, line 10 - line 21 column 1, line 45 -column 5, line 18; figure 1	1-7
A	STEPHANOPOULOS G ET AL: "SYNTHESIS IN PROCESS DEVELOPMENT" CHEMICAL ENGINEERING RESEARCH AND DESIGN, PART A, INSTITUTION OF CHEMICAL ENGINEERS, XX, vol. 64, no. 3, May 1986 (1986-05), pages 160-174, XP001009504 ISSN: 0263-8762 the whole document	1-7
A	HOELLERING R ET AL: "SIMULATION OF ORGANIC REACTIONS: FROM THE DEGRADATION OF CHEMICALS TO COMBINATORIAL SYNTHESIS" JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND COMPUTER SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, COLUMBUS, OHIO, US, vol. 40, no. 2, March 2000 (2000-03), pages 482-494, XP001053620 ISSN: 0095-2338 the whole document	1-7
A	WILLET P: "USING COMPUTATIONAL TOOLS TO ANALYZE MOLECULAR DIVERSITY" PRACTICAL GUIDE TO COMBINATORIAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, 1997, pages 17-48, 357-412, XP002918909 page 377 -page 383	1-7
A	HUSHON I M ET AL: "A UNIQUE METHOD OF COMPUTERIZING CHEMICAL PROCESS INFORMATION" JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND COMPUTER SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, COLUMBUS, OHIO, US, vol. 24, no. 3, 1 August 1984 (1984-08-01), pages 148-152, XP000715715 ISSN: 0095-2338 the whole document	1-7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 03/12802

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 02065340	A 22-08-2002	US WO US US	2002143725 A1 02065340 A2 2002169566 A1 2004003000 A1	03-10-2002 22-08-2002 14-11-2002 01-01-2004
WO 02053287	A 11-07-2002	DE WO	10101118 A1 02053287 A2	18-07-2002 11-07-2002
US 6148244	A 14-11-2000	DE GB WO	19983116 T0 2352060 A ,B 9953386 A2	26-04-2001 17-01-2001 21-10-1999
US 6438439	B1 20-08-2002		NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen  
PCT/EP 03/12802

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 B01J19/00 G06F17/30 G06F17/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 B01J G06F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 065340 A (BALLARD WILLIAM BRIAN ;SMITH ROBIN YOUNG (US); SYNTHEMATIX INC (US) 22. August 2002 (2002-08-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 15 -Seite 4, Zeile 19; Abbildungen 2,17	1-7
A	WO 02 053287 A (LINKE DAVID ;BAERNIS MANFRED (DE); DROPKA NATASHA (DE); GRUBERT GER) 11. Juli 2002 (2002-07-11) das ganze Dokument	1-7
A	US 6 148 244 A (JACOBSON ERIC ET AL) 14. November 2000 (2000-11-14) das ganze Dokument	1-7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweitliefert erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

1. April 2004

07/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 91 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Veefkind, V

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/12802

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 6 438 439 B1 (MOZUMDER PURNENDU K ET AL) 20. August 2002 (2002-08-20) Spalte 1, Zeile 10 - Zeile 21 Spalte 1, Zeile 45 -Spalte 5, Zeile 18; Abbildung 1	1-7
A	STEPHANOPOULOS G ET AL: "SYNTHESIS IN PROCESS DEVELOPMENT" CHEMICAL ENGINEERING RESEARCH AND DESIGN, PART A, INSTITUTION OF CHEMICAL ENGINEERS, XX, Bd. 64, Nr. 3, Mai 1986 (1986-05), Seiten 160-174, XP001009504 ISSN: 0263-8762 das ganze Dokument	1-7
A	HOELLERING R ET AL: "SIMULATION OF ORGANIC REACTIONS: FROM THE DEGRADATION OF CHEMICALS TO COMBINATORIAL SYNTHESIS" JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND COMPUTER SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, COLUMBUS, OHIO, US, Bd. 40, Nr. 2, März 2000 (2000-03), Seiten 482-494, XP001053620 ISSN: 0095-2338 das ganze Dokument	1-7
A	WILLET P: "USING COMPUTATIONAL TOOLS TO ANALYZE MOLECULAR DIVERSITY" PRACTICAL GUIDE TO COMBINATORIAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, 1997, Seiten 17-48, 357-412, XP002918909 Seite 377 -Seite 383	1-7
A	HUSHON I M ET AL: "A UNIQUE METHOD OF COMPUTERIZING CHEMICAL PROCESS INFORMATION" JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND COMPUTER SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, COLUMBUS, OHIO, US, Bd. 24, Nr. 3, 1. August 1984 (1984-08-01), Seiten 148-152, XP000715715 ISSN: 0095-2338 das ganze Dokument	1-7

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/12802

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02065340	A	22-08-2002	US	2002143725 A1		03-10-2002
			WO	02065340 A2		22-08-2002
			US	2002169566 A1		14-11-2002
			US	2004003000 A1		01-01-2004
WO 02053287	A	11-07-2002	DE	10101118 A1		18-07-2002
			WO	02053287 A2		11-07-2002
US 6148244	A	14-11-2000	DE	19983116 T0		26-04-2001
			GB	2352060 A ,B		17-01-2001
			WO	9953386 A2		21-10-1999
US 6438439	B1	20-08-2002	KEINE			